

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-104346

(43)Date of publication of application : 17.04.2001

(51)Int.Cl.

A61F 2/10  
A61L 27/00

(21)Application number : 11-287657

(71)Applicant : GUNZE LTD

(22)Date of filing : 08.10.1999

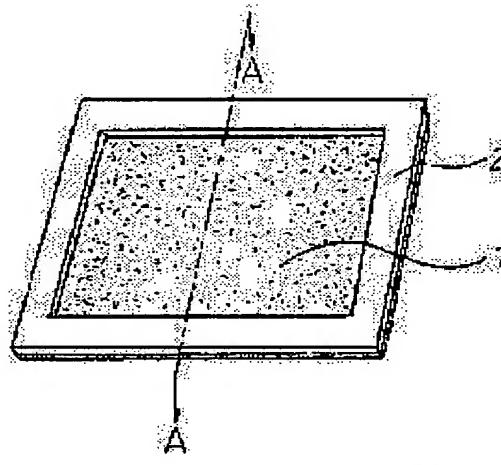
(72)Inventor : MOROTA KATSUYASU  
MORITA SHINICHIRO  
TAKAHASHI YOSHITAKE  
SUZUKI SHIGEHIKO  
MORIMOTO NAOKI

## (54) ARTIFICIAL SKIN

### (57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To provide artificial skin improved in handleability.

**SOLUTION:** The artificial skin is made from a biocompatible polymer (collagen or cultured skin cells) and provided with a reinforcing part in an appropriate position thereof for improving handleability. In particular, a soft reinforcing material (polymer such as silicone rubber) is integrated with the peripheral edge of the skin to increase strength and facilitate handling.



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 26.06.2003

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2001-104346

(P2001-104346A)

(43)公開日 平成13年4月17日 (2001.4.17)

(51)Int.Cl.<sup>7</sup>

A 6 1 F 2/10  
A 6 1 L 27/00

識別記号

F I

A 6 1 F 2/10  
A 6 1 L 27/00

テマコト<sup>\*</sup>(参考)

4 C 0 8 1  
C 4 C 0 9 7

審査請求 未請求 請求項の数6 O L (全4頁)

(21)出願番号 特願平11-287657

(22)出願日 平成11年10月8日 (1999.10.8)

(71)出願人 000001339

グンゼ株式会社

京都府綾部市青野町膳所1番地

(72)発明者 諸田 勝保

京都府綾部市井倉新町石風呂1番地 グンゼ株式会社研究開発部内

(72)発明者 森田 真一郎

京都府綾部市井倉新町石風呂1番地 グンゼ株式会社研究開発部内

(72)発明者 高橋 佳丈

京都府綾部市青野町棗ヶ市46番地 グンゼ株式会社メディカル材料センター内

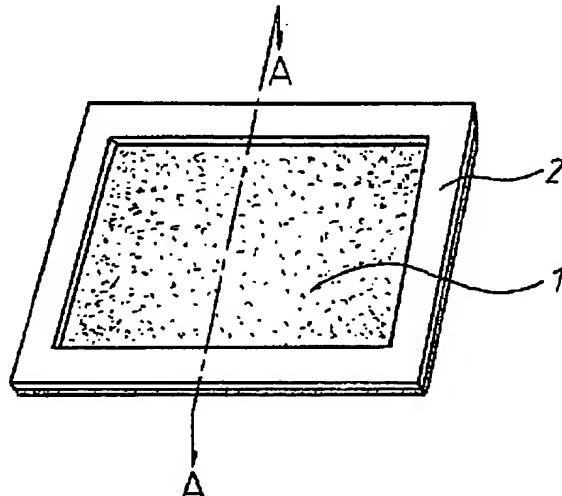
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 人工皮膚

(57)【要約】 (修正有)

【課題】 本発明は、取扱い性の改善された人工皮膚の提供に関する。

【解決手段】 生体親和性高分子（コラーゲンや培養皮膚細胞）を素材とした人工皮膚であり、その適宜の位置に取扱い性を改善するための補強部を設けたことを特徴とする人工皮膚。特に、その周縁に柔軟な補強材（シリコーンゴムなどの高分子）を一体化することにより強度を高め、扱い易くした。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 生体親和性高分子を素材とした人工皮膚であり、その適宜の位置に取扱い性を改善するための補強部を設けたことを特徴とする人工皮膚。

【請求項2】 生体親和性高分子を素材とした人工皮膚がコラーゲンを主体に構成されたものである請求項1記載の人工皮膚。

【請求項3】 皮膚細胞が培養された人工皮膚である請求項1、または請求項2記載の人工皮膚。

【請求項4】 補強部がその周縁に枠状に設けられた請求項1～3記載の人工皮膚。

【請求項5】 補強部を柔軟な高分子を用いて構成した請求項1～4記載の人工皮膚。

【請求項6】 柔軟な高分子がシリコーンゴムである請求項5記載の人工皮膚。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は全層を失う火傷等の治療に用いる人工皮膚、或いは、人工皮膚モデルとして、医薬品、化粧品等の毒性、刺激性、浸透性等各種安全性試験を行うのに用いる人工皮膚の取扱い性を改善したものである。

## 【0002】

【従来の技術】上記の人工皮膚として現在までに様々なものが提案され、一部には実用化されている。例えば、火傷治療用としては、コラーゲンをスponジ状にしたもの、或いは、これに角化細胞を培養し、シート状に加工したもののが用いられている。（熊谷憲夫他：日形会誌，8：574-585、1988）

一方、安全試験用としてはUSPNo.4,485,096に開示されるコラーゲンゲルを素材とし、かかるゲル中、或いは、その上で皮膚細胞を培養した皮膚等価物としての人工皮膚が公知である。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】前記構成の火傷治療用の人工皮膚の場合、柔軟に過ぎ、軟弱で破れやすい性質を有するため、医療現場においてピンセット等で取り扱う際、細心の注意を要する。一方、安全試験用の皮膚等価物においても、プラスチック製のインナーカップのような支持体にメンブレンを装着し、その上で培養することにより使用するが、このような支持体を有するため、例えば、粘性の高い被験物質の試験を行う際、カップの底にある皮膚等価物の表面に被験物質を作用させることができ難く、そのままでは測定機械装置に使用できない問題があった。本発明は、かかる従来の欠点を解消し、取扱い性を改善した新規構成の人工皮膚を提供するものである。

## 【0004】

【課題を解決するための手段】しかるに、本発明はその構成において、生体親和性高分子を素材とした人工皮膚

であり、その適宜の位置に取扱い性を改善するための補強部を設けたこと、生体親和性高分子がコラーゲンを主体としたものであること、かかる補強部をその周縁に枠状に設けたこと、皮膚細胞が培養された人工皮膚であること、柔軟な高分子がシリコーンゴムであること等に特徴を有する人工皮膚の提供に関する。

【0005】本発明は、生体親和性高分子である人工皮膚、或いは、このような生体親和性高分子に更に皮膚細胞を培養して得た培養人工皮膚において、柔軟性のある高分子材料を補強材として一体化することによりその強度を補強し、取扱い性を改善したものである。特に、火傷治療に用いる人工皮膚の場合、補強材が柔軟であることから創面に容易に密着させることができ、また、補強材自体に縫合糸を通して可能であるので移植部の固定が容易となる。加えて、人工皮膚を構成する生体親和性高分子部分が移植後徐々に溶解し、自己の組織に置き換えられてゆくため、生着が完了する頃には補強部に接着された生体親和性高分子自体が分解し、（日形会誌10(9)627-635(1990)）固着力を失って自然に脱落するため創面を傷つけることなく剥離が可能となる等、多大の効果を有する。また、これら柔軟で取り扱いが容易である性質は、皮膚細胞を培養して構成した安全試験用の皮膚等価物においても、使用上の自由度を高めることができる効果を有する。

## 【0006】

【発明の実施の形態】本発明を構成する人工皮膚とは、生体親和性の高分子、例えば、コラーゲン、ゼラチン等を素材としたもの、これに更に皮膚細胞を播種して培養し、表皮、真皮、或いは、その双方を有する構成の火傷、創傷等の治療用の人工皮膚、或いは、これに更に色素細胞、ランゲルハンス細胞等を播種し、培養した安全試験用の皮膚等価物としての人工皮膚をいう。

【0007】これを補強する補強部は、前記の人工皮膚を支持し、取り扱いを容易にする目的で用いられ、柔軟な高分子材料を以って構成される。具体的には、かかる高分子を幅0.1～20mm、厚さ0.1～10mm、好ましくは3～10mm、好ましくは1～3mmに成型し、これを例えれば、接着剤等を用いて前記の人工皮膚に接着し、一体化することにより補強する。例えば、全周を補強する場合には成型した樹脂を枠状に切り抜いて接着し、或いは、ある一部のみ補強する場合は必要な大きさに成型したり、切断したものを作り、該補強部は、メッシュ状のものを一体化して設けることも可能であり、その形態は目的により任意である。なお、かかる補強材と人工皮膚との一体化は、細胞の播種前であっても、細胞を播種し、培養した後であってもよい。

【0008】かかる補強材を構成する高分子としては、創面への密着に十分な柔軟性を備えたものであれば天然高分子、合成高分子を問わないが、強度や成形性の面から合成ゴム等の合成高分子が望ましい。かかる点におい

て、シリコーンゴムなどが好ましい例として挙げられる。また、人工皮膚へのかかる補強材の固定は、接着剤による固定の他、縫合糸等による縫付けも可能であるが、細胞毒性が低く、通常の培養条件下でも溶解しない接着剤による固定が望ましい。かかる点において、シリコーン系接着剤が好ましい例として挙げられる。なお、本発明を例示した図面により説明すると、図1に示すように人工皮膚1の外周に枠状の補強材2を一体化した構成より成り、かかる一体化は、図2に示すように接着部3において接着したものである。尚、図2は図1のA-A線断面図である。以下、具体的に実施例を挙げて説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

## 【0009】

## 【実施例1】(1) 補強材の作成

一液性シリコーンゴム(脱酢酸タイプ、信越化学工業(株)製 KE41T)を直径30mmのテフロンシャーレ上に適量流延し、一晩室温中に放置することにより固化して厚さ2mmのシリコーンシートを得た。このシートの内周をカッターで切断し、幅3mmの環状につながった直径30mmの円形の枠を得た。

## (2) 補強材の接着

(1) 得られた補強用枠の片面に一液性シリコーンゴム(脱酢酸タイプ、信越化工业(株)製 KE41T)を薄く塗布し、以下により得たコラーゲンスポンジに接着した。

<コラーゲンスポンジの調整> 0.3%の水溶液(pH3)のType1のコラーゲンをエタノールで希釈し、0.285%のコラーゲン含有10%エタノール水溶液とした。更に、この溶液を直径30mmのシャーレに10g流し込み、-135°Cで凍結し、1.33Pa、乾燥温度40°C、乾燥時間24時間の条件で凍結乾燥を行い、更に真空減圧下(1.33Pa)、105°Cで24時間熱脱水架橋して、孔径30μm、厚さ1mmの低架橋コラーゲンスポンジを得た。

## (3) 人工培養皮膚の作成

3mg/mlに希釈したType1のコラーゲン溶液50gにクロロホルム0.5gを添加し、ホモジナイザーを用いて6000rpmで1分間ホモジナイズしたものをステンレス製枠に流し込み、-40°Cで凍結し、これを真空減圧下(1.33Pa)、30°Cで24時間凍結乾燥した。更に、真空減圧下(1.33Pa)、105°Cで24時\*

\*間熱脱水架橋を加えた後、0.2%グルタルアルデヒド溶液に24時間浸漬することにより化学架橋を導入した。これを再び凍結乾燥して孔径90μm、厚さ3mmの高架橋のコラーゲンスポンジを得た。このようにして得たコラーゲンスポンジ上にヒト皮膚由来の線維芽細胞を播種し、線維芽細胞がスポンジに接着して真皮部を構成したところで、前記(2)の枠の付いたコラーゲンスポンジを静かに載せ、その上に表皮部となるヒト皮膚由来の角化細胞を播種し、播種後1晩培養することにより、表皮部と真皮部が接着して一体化し、また、その周囲に補強用の枠も接着した本発明培養人工皮膚を得た。なお、かかる方法においては、人工皮膚と補強枠が密着するため特に接着剤を要しないが、接着剤を用いて固定することも勿論可能である。

## (4) マウスへの移植

上記培養人工皮膚を免疫欠損系であるSCIDマウスに移植した。即ち、SCIDマウスの背皮に直径35mmの全層皮膚欠損を作り、培養人工皮膚を移植した。その際の作業は補強枠を有するため、破損、損傷等を生じず、取扱いも極めて容易であった。また、移植後2~4週後には培養人工皮膚が生着し、2週程度から培養人工皮膚のコラーゲンスポンジ部の分解が始まり、4週後には枠が自然に剥離した。

## 【0010】

【発明の効果】本発明は、脆弱でその取扱いに細心の注意を要する人工皮膚の強度を補強することができるので、著しく取り扱い性を改善することができ、特に、細胞培養した人工皮膚に用いて好適である。また、他の効果として、柔軟な補強材の構成により、これが付いたままで創面に密着させ、そのまま治療を行うことができるため創面を刺激したり、傷つけることなく、また、生着後は、創面を傷つけることなく枠の剥離が可能である等、治療面での効果も有する。

## 【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の構成を例示した斜視図。

【図2】図1 A-A線の断面図。

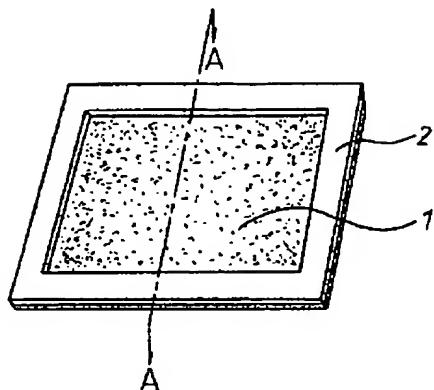
## 【符号の説明】

- 1 人工皮膚
- 2 補強材
- 3 接着面

【図2】



【図1】



## フロントページの続き

(72)発明者 鈴木 茂彦  
京都市左京区岩倉中町228-6

(72)発明者 森本 尚樹  
京都市左京区一乗寺大原田町8番地 リバ  
ーロードタカノ716号

F ターム(参考) 4C081 AA12 AB19 BB07 BB08 BC02  
CA271 CB051 CD121 CD34  
DA05  
4C097 AA23 BB01 CC01 DD04 DD05  
DD15 EE13 EE19